

血清同型半胱氨酸和降钙素原联合检测 对于诊断肝硬化肝肾综合征的价值

何均辉, 晏洁影, 雷平光, 文政伟 (广东省深圳市宝安区松岗人民医院 内二科, 广东 深圳 518000)

摘要: 目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)和降钙素原(PCT)联合检测在诊断肝硬化肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)患者中的应用价值。方法 选择2013年3月至2015年3月广东省深圳市宝安区松岗人民医院收治的126例肝硬化患者, 根据其是否并发HRS分为2组: 非HRS组73例、HRS组53例, 对照组选取30例健康体检者。所有待测者均测定血清Hcy、PCT、CRP、WBC、N%; 肝功能指标ALB、ALT、TBil; 肾功能指标Cys-C、24 h-Ccr, 并进行相关的统计学分析。结果 HRS组和非HRS组患者血清Hcy和PCT水平显著升高, 且HRS组较非HRS组升高更为显著($P < 0.05$)。联合检测Hcy和PCT可提高肝硬化HRS诊断的敏感性和准确性。结论 Hcy和PCT是肝硬化HRS的诊断指标之一, 对肝硬化及肝硬化HRS的诊断和治疗具有一定指导意义。

关键词: 肝硬化; 肝肾综合征; 同型半胱氨酸; 降钙素原

Combined detection of serum homocysteine and procalcitonin in diagnosis of liver cirrhosis patients complicated with hepatorenal syndrome

HE Jun-hui, YAN Jie-ying, LEI Ping-guang, WEN Zheng-wei (Department of Internal Medicine II, The People's Hospital of Songgang, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China)

Abstract: Objective To investigate the value of serum homocysteine (Hcy) and calcitonin original (PCT) in diagnosis of liver cirrhosis patients complicated with hepatorenal syndrome (HRS). **Methods** Total of 126 case of liver cirrhosis in the People's Hospital of Songgang from March 2013 to March 2015 were selected and divided into non-HRS group (73 cases) and HRS group (53 cases), 30 cases of healthy people were selected as the controls. Serum Hcy, PCT, CRP, WBC, N %, liver function indexes including ALB, ALT and TBil, renal function indexes including Cys-C and 24 h-Ccr were detected and analyzed. **Results** The serum Hcy and PCT levels of the two groups increased significantly, which increased more obviously in HRS group than those of the non-HRS group ($P < 0.05$). Combined detection of Hcy and PCT could improve the sensitivity and accuracy of HRS in the diagnosis of cirrhosis. **Conclusion** Hcy and PCT are the diagnosis indexes of the liver cirrhosis HRS, which have certain guiding significance for the diagnosis and treatment of liver cirrhosis and HRS.

Key words: Liver cirrhosis; Hepatorenal syndrome; Homocysteine; Procalcitonin

肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是指失代偿期肝硬化患者并发的进行性、肾前性肾功能衰竭, 其特征为自发性少尿或无尿、氮质血症、稀释性低钠血症和低尿钠, 但在病理方面无急性肾功能坏死或其他明显的形态学异常, 一旦发生, 治疗困难, 病死率高^[1,2]。寻找有效的诊断指标是阻止HRS发生发展的关键。血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)和降钙素原(procalcitonin, PCT)都是由肝脏代谢产生的物

质, 肝功能受损可能会影响Hcy和PCT水平^[3,4]。目前Hcy和PCT在肝硬化HRS患者中的诊断价值尚不明确。本研究旨在探讨Hcy和PCT与肝硬化并发HRS的相关关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2013年3月至2015年3月广东省深圳市宝安区松岗人民医院消化内科收治的126例肝硬化患者, 男性74例, 女性52例, 平均年龄(54.71 ± 7.26)岁。其中, 肝炎性肝硬化患者82例, 诊断标准符合2000年第10次全国传染病与寄生虫病学和肝病学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准^[5]; 酒精性肝硬化患者44例, 诊断标准参考2003

年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组推行的《酒精性肝病诊断标准》^[6],全部患者均为失代偿期肝硬化患者。根据患者是否并发HRS分组:未并发HRS患者为非HRS组,共91例;并发HRS患者为HRS组,共35例。HRS符合《病毒性肝炎防治方案》^[5]的诊断标准。收集同期健康体检者30例为对照组,男性14例,女性16例,平均年龄(53.62 ± 6.79)岁。

1.2 观察指标 所有患者清晨空腹静脉采血5 ml,置于抗凝管中抗凝,静置约1小时,3000 r/min离心15分钟分离上层血清,-20℃冰箱中保存备用。采用罗氏E170免疫发光仪及配套试剂盒检测PCT,罗氏P800生化分析仪及配套试剂盒检测Hcy、血清胱抑素-C(cystatin-C, Cys-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBil)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP);采用德国SIEMENS全自动血液分析仪对白细胞计数(white blood count, WBC)和中性粒细胞比例(percentage of neutrophil, N%)进行分析。

1.3 24小时内生肌酐清除率(24 h-creatinine clearance, 24 h-Ccr)计算 $24\text{ h-Ccr} = (\text{Ucr} \times \text{每分钟尿流量} \times 1.73\text{ m}^2) / (\text{Scr} \times \text{体表面积})$ 。每分钟尿流量 = $24\text{ h尿量} / (\text{Scr} \times 24 \times 60)$, 体表面积 = $1 + [(\text{身高} + \text{体质量}) - 160] / 100$ 。(注:Ucr:尿肌酐, Scr:血肌酐)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 15.0软件进行统计分析。平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,计量资料采用 t 检验及方差分析;多组比较采用 F 检验,组间

多重比较采用 q 检验,率的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Hcy和PCT升高患者并发HRS情况 126例肝硬化患者中78例Hcy和(或)PCT升高患者89例,其中29例2周内并发HRS(29/88, 32.95%);Hcy和(或)PCT正常患者37例,6例患者2周内并发HRS(6/38, 15.79%),差异有统计学意义($\chi^2 = 3.8978, P = 0.048$)。

2.2 血清Hcy、PCT、WBC、N%比较 HRS组及非HRS组患者血清Hcy、PCT、CRP、WBC、N%水平均显著高于对照组,且HRS组水平高于非HRS组,差异具有统计学意义(P 均 < 0.05),见表1。

2.3 患者肝功能(ALB、ALT、TBil)水平比较 HRS组及非HRS组患者血清ALB、ALT、TBil水平均显著高于对照组,且HRS组患者ALT水平均显著高于非HRS组患者,差异具有统计学意义($P < 0.01$)具体值,见表2。

2.4 患者肾功能(Cys-C、24 h-Ccr)水平比较 HRS组患者Cys-C、24 h-Ccr水平均明显高于非HRS组患者,说明HRS患者出现明显的肾功能损伤,差异具有统计学意义(P 均为0.000),见表3。

2.5 Hcy和PCT对HRS的诊断价值 Hcy和PCT联合检测可使诊断的敏感性提高到87.5%,准确性提高到89.5%,与单一指标相比,差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表4。

3 讨论

近年来,我国肝硬化发病率逐年增加,根据引

表1 各组肝硬化患者血清 Hcy、PCT、CRP、WBC、N% 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	PCT ($\mu\text{g/L}$)	CRP (g/L)	WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	N (%)
对照组	30	6.31 ± 0.75	0.12 ± 0.03	1.43 ± 0.21	4.27 ± 1.33	0.65 ± 0.11
非 HRS 组	91	12.94 ± 1.80	2.15 ± 0.96	5.26 ± 1.25	6.05 ± 1.14	0.67 ± 0.15
HRS 组	35	15.29 ± 2.15	3.67 ± 1.54	6.79 ± 1.09	7.68 ± 2.66	0.79 ± 0.36

注:非HRS组与对照组相比,Hcy: $F = 19.578, P = 0.000$; PCT: $F = 11.548, P = 0.000$; CRP: $F = 16.854, P = 0.000$; WBC: $F = 7.070, P = 0.000$; HRS组与对照组相比,Hcy: $F = 21.750, P = 0.000$; PCT: $F = 12.610, P = 0.000$; CRP: $F = 26.487, P = 0.000$; WBC: $F = 14.449, P = 0.000$; N%: $F = 2.048, P = 0.045$; HRS组与非HRS组相比,Hcy: $F = 6.211, P = 0.000$; PCT: $F = 6.654, P = 0.000$; CRP: $F = 6.367, P = 0.000$; WBC: $F = 6.940, P = 0.000$; N%: $F = 220.781, P = 0.000$

表2 各组肝硬化患者肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALB (g/L)	ALT (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	30	26.81 ± 3.80	24.35 ± 11.39	10.24 ± 3.61
非 HRS 组	91	31.88 ± 6.36	46.32 ± 4.08	34.16 ± 5.67
HRS 组	35	29.65 ± 3.05	50.52 ± 12.21	36.67 ± 6.11

注:非HRS组与对照组相比,ALB: $F = 4.123, P = 0.000$; ALT: $F = 15.696, P = 0.000$; TBil: $F = 21.670, P = 0.000$; HRS组与对照组相比,ALB: $F = 3.342, P = 0.001$; ALT: $F = 8.884, P = 0.000$; TBil: $F = 18.802, P = 0.000$; HRS组与非HRS组相比,ALB: $F = 1.985, P = 0.049$; ALT: $F = 2.902, P = 0.004$; TBil: $F = 2.178, P = 0.031$

表3 各组肝硬化患者肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Cys-C (mg/L)	24 h-Ccr (ml/min)
对照组	30	0.64 ± 0.15	92.65 ± 13.72
非 HRS 组	91	0.68 ± 0.24	86.18 ± 13.42
HRS 组	35	2.64 ± 0.95^a	64.65 ± 9.41^b
F 值	-	18.322	8.695
P 值	-	0.000	0.000

注:与非HRS组相比

表4 126例HRS患者Hcy、PCT诊断价值的比较(%)

指标	敏感性	专一性	准确性	阳性预测率(PPV)	阴性预测率(NPV)
Hcy	60.2	93.8	76.2	86.4	75.6
PCT	74.4	94.6	78.2	76.8	85.2
Hcy + PCT	87.5	93.9	89.5	80.1	88.5

注: Hcy + PCT 与 Hcy 相比, 敏感性: $\chi^2 = 14.591$, $P = 0.000$; 专一性: $\chi^2 = 5.012$, $P = 0.025$; NPV: $\chi^2 = 4.353$, $P = 0.037$ 。Hcy + PCT 与 PCT 相比, 敏感性: $\chi^2 = 4.127$, $P = 0.042$; 专一性: $\chi^2 = 3.858$, $P = 0.049$

起肝硬化的病因分类可分为肝炎性肝硬化、酒精性肝硬化、代谢性肝硬化、自身免疫性肝硬化、毒物和药物性肝硬化等^[7]。当肝硬化未能得到及时诊断和治疗时, 可出现肝性脑病、肝肾综合征等并发症。HRS为肝硬化患者最主要最严重的并发症之一。失代偿期肝硬化患者外周血管阻力下降, 全身动脉血压降低, 出现大量腹腔积液, 使有效循环血容量不足, 肾内血流重新分布, 引发肾脏血流灌注减少、肾小球滤过率下降, 导致急性肾功能衰竭^[8]。因此, 通过有效指标及时发现肝硬化患者肾功能损伤并作出相应的治疗是挽救患者生命、提高生存率的关键。本研究中, 对两组患者的肾功能指标进行了分析, 结果显示, 肝硬化患者的肾功能(Cys-C、24 h-Ccr)水平明显高于对照组, 且HRS组水平高于非HRS组($P < 0.05$), 说明HRS时患者的肾功能受到严重损伤, 而肝功能各项指标中只有ALT一项在HRS组显著高于非HRS组($P < 0.05$), 还需要通过其他途径进一步诊断HRS。

Hcy是一种含硫氨基酸, 在人体内不能合成, 是甲硫氨酸脱甲基后的产物, 肝脏和肾脏是其代谢器官, 因此肝脏病变将导致血清Hcy水平的升高^[9]。相关研究表明, Hcy可能参与肝细胞的纤维化过程, 但并未指出Hcy与HRS的相关性。本研究结果显示, HRS组患者血清Hcy水平明显高于非HRS组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 说明Hcy水平的升高不仅可以反映肝硬化的发生, 还可进一步指向HRS。PCT是反映全身炎症反应活跃程度的重要指标, 但出现严重细菌、真菌感染及多脏器功能衰竭时其在血浆中的水平升高^[10-12]。PCT在正常人体血清中的含量极低, 低于0.05 ng/ml, 可在细胞内经特异性蛋白水解生成降钙素^[13]。肝硬化患者发生HRS时, 其血浆中内毒素含量升高, 易引发内毒素血症。此时, 机体多种细胞、组织、器官受到内毒素刺激高度表达PCT。然而, 由于细胞中特异性蛋白水解酶的缺乏使PCT不能降解, 血液中的PCT升高^[14-16]。本研究结果显示, HRS组患者血清PCT水平明显高于非HRS组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 这可能与血浆内毒素升高有关, 具体机制还需进一步探讨。为判断Hcy和PCT对

HRS的诊断是否具有价值, 本研究将分别或联合检测Hcy、PCT对于诊断的敏感性、准确性等做出比较。结果显示, 联合检测Hcy和PCT可使诊断的敏感性、准确性等有所提高。

综上所述, 肝硬化患者血清Hcy和PCT高于正常人, 在HRS患者中升高更为显著, 说明Hcy和PCT是肝硬化HRS的诊断指标之一, 对肝硬化及肝硬化HRS的诊断和治疗具有一定指导意义。

参考文献

- [1] 徐丽丽, 柳达, 文静, 等. 老年高血压非酒精性脂肪肝患者血浆同型半胱氨酸和超敏C反应蛋白水平的变化及意义[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33: 3975-3976.
- [2] 吕娜, 赖新华, 彭福江, 等. 血清同型半胱氨酸浓度变化与乙型肝炎病毒相关性肝脏疾病关系研究[J]. 医学检验与临床, 2013, 41: 41-42.
- [3] Dundar HZ, Y Imazlar T. Management of hepatorenal syndrome[J]. World J Nephrol, 2015, 4: 277-286.
- [4] 黄华兰, 聂鑫, 贺勇, 等. 内毒素和前列腺素I₂/血栓素A₂与1型肝肾综合征的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21: 3132-3138.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8: 62-68.
- [6] 中华肝脏病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊断标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 11: 428-429.
- [7] 李鲁平, 于洋, 谷海风, 等. 降钙素原上转发光免疫层析定量检测方法的建立[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37: 144-146.
- [8] Rognant N. Acute kidney injury in patients with chronic liver disease[J]. World J Hepatol, 2015, 7: 993-1000.
- [9] 李钊, 陈国新, 李翠平, 等. 血清Hcy水平与酒精性肝硬化的相关关系[J]. 中国实用医药, 2015, 10: 39-40.
- [10] 蒋万里, 周京江, 刘辉, 等. 脓毒症患者早期血清降钙素原、C反应蛋白及脑利钠肽水平对预后的评估价值[J]. 解放军医学杂志, 2014, 39: 542-545.
- [11] 韦广莹, 卢荣恒, 李晶. 血清超敏C反应蛋白、血清样淀粉酶A与降钙素原对脓毒症患者的预测价值[J]. 中华危重症医学杂志, 2015, 4: 235-240.
- [12] 黄幼佩. 血清降钙素原检测在肝衰竭患者中的诊断价值[D]. 福建医科大学, 2014.
- [13] 杨志国, 陈晓慧, 沈敏, 等. 580例肝硬化住院患者病因分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6: 47-49.
- [14] Rahimkhani M, Einollahi N, Khavari Daneshvar H, et al. Survey of Serum Procalcitonin in Cirrhotic Patients[J]. Acta Med Iran, 2013, 51: 153-156.
- [15] Lesińska M, Hartleb M, Gutkowski K, et al. Procalcitonin and macrophage inflammatory protein-1 beta (MIP-1β) in serum and peritoneal fluid of patients with decompensated cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis[J]. Adv Med Sci, 2014, 59: 52-56.
- [16] 占国清, 谭华炳, 李儒贵, 等. 血清前白蛋白、总胆汁酸、凝血指标、血小板参数检测在肝硬化中的临床意义[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6: 59-62.

收稿日期: 2015-06-03